

Nucléosides de synthèse. VII. Sur l'obtention de ribofuranosides de phénothiazine et de naphthyridine-1,8

C. Tapiéro et J.-L. Imbach

Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Laboratoire de Chimie Bio-Organique, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 20 novembre 1974

La notion de nucléoside réservée le plus souvent aux dérivés d'hydrolyse des acides nucléiques peut être notablement élargie si l'on considère que presque tous les hétérocycles possédant un groupement NH peuvent conduire à la création d'une liaison N-Sucre, que ce soit par la méthode de fusion ou de silylation (1). De plus, l'hypothèse selon laquelle le sucre (dans notre cas le ribofuranose) peut jouer le rôle de transporteur d'un aglycone biologiquement actif, nous a conduits à envisager la ribosylation d'un certain nombre de molécules (2) et en particulier de molécules connues pour leurs propriétés thérapeutiques.

Nous rapportons ici deux exemples précis: celui de la phénothiazine (**1**) ainsi que celui de l'acide 7-méthyl 4-oxo 1,4-dihydro 1,8-naphthyridine 3-carboxylique (acide 1-deséthyl nalidixique) (**4b**).

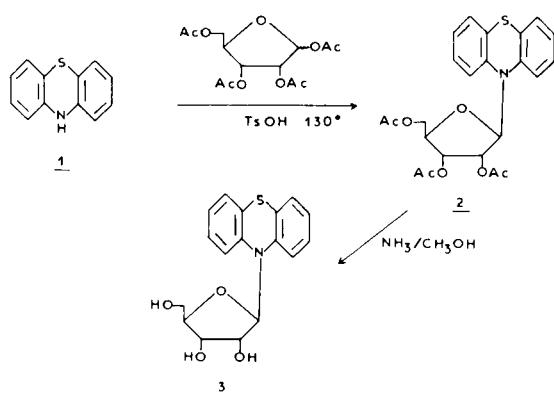
a. La phénothiazine.

Les multiples intérêts thérapeutiques (antiparkinsonien, neuroleptique, antihistaminique...) suscités par la famille chimique des dérivés de la phénothiazine nous ont poussés à envisager la ribosylation directe d'une telle structure.

Le premier essai que nous décrivons ici ouvre la voie à toute une série de produits nouveaux dont on peut espérer un comportement tant chimique que pharmacocinétique différent de celui des dérivés déjà connus de la phénothiazine.

Le riboside de **1** a été obtenu par la méthode de fusion à 130° en présence d'acide paratoluène sulfonique.

Figure 1



Le déblocage de la tri-O-acétoxy 2',3',5', β -D-ribofuranosyl 10-phénothiazine (**2**) dont les spectres de RMN et UV sont cohérents avec la formule proposée, a été réalisé dans le méthanol saturé d'ammoniac pour conduire au β -D-ribofuranosyl 10-phénothiazine (**3**) produit se décomposant aisément mais qui a cependant pu être caractérisé par son spectre de RMN.

L'anomérie β a été attribuée aux composés **2** et **3** par RMN sur la base de la valeur de la différence de déplacement chimique entre les deux méthyles présentée par le dérivé O-2',3' isopropylidène correspondant $\Delta \delta = 0,25$. Remarquons que cette approche ne nécessite pas, comme nous l'avons publié dans cette même revue (3) l'isolement de ce dérivé caractéristique.

b. L'acide 7-méthyl 4-oxo 1,4-dihydro 1,8-naphthyridine 3-carboxylique (acide 1-deséthyl nalidixique) (**4b**).

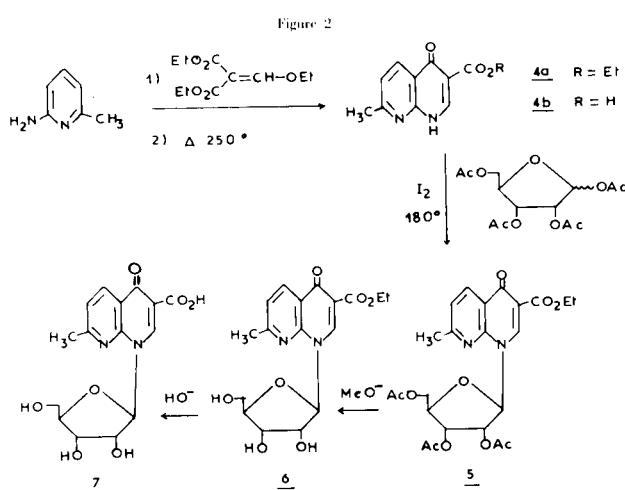
L'étude du site d'action *in vivo* de l'acide nalidixique a montré que cet antibiotique spécifique des bactéries Gram négatif (*E. coli*, *Proteus*) interfère avec la biosynthèse des acides nucléiques de ces microorganismes (4). Il nous a donc paru souhaitable d'envisager la ribosylation de **4a**.

Après avoir synthétisé la 1,8-naphthyridine **4a** à partir de l'α amino picoline et du malonate de diéthyléthoxy-méthylène (5), nous avons réalisé la réaction de fusion de **4a** avec le tétra O-acétoxy 1,2,3,5 ribofuranose à la température de 180° en présence d'iode comme catalyseur.

Après purification du mélange réactionnel, on peut isoler un nucléoside (**5**) avec un rendement voisin de 50%. Le produit acétylé **5** traité par le méthylate de sodium en quantité catalytique, conduit au riboside **6** dont la fonction ester éthylique est saponifiée par la soude 0,1N pour donner le nucléoside de l'acide 1-deséthyl nalidixique (**7**).

Le site de ribosylation a été déterminé comme étant en **1** par étude comparative des spectres UV de l'acide nalidixique et du riboside **7** (6). De plus les spectres UV de **4a** et de **5** dans le méthanol sont identiques.

La structure β de **5**, **6** et **7** a été déterminée par RMN sur la base de la valeur de la différence de déplacement chimique entre les deux méthyles présentée par le dérivé O-2',3' isopropylidène correspondant $\Delta \delta = 0,28$ (3).



Notons cependant que le spectre de RMN du mélange brut de la réaction montre qu'il s'est aussi formé du nucléoside α ($H_1' = 6,83$ $J_{1'2'} = 3$ Hz) mais son pourcentage trop faible n'a pas permis dans cette première approche de l'isoler et de l'identifier complètement.

Un certain nombre de composés apparentés à ces deux séries sont actuellement en cours d'étude dans notre laboratoire. Leurs activités biologiques seront rapportées ultérieurement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60 et Varian HA 100.

Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Optica 10.

Les points de fusion non corrigés ont été pris avec un appareil Gallenkamp.

Riboside de la phénothiazine.

Un mélange de 0,10 mole de phénothiazine et de 0,10 mole de tétra-*O*-acétyle 1,2,3,5 β -D-ribofuranose est fondu à la température de 130° en présence d'une quantité catalytique (2 mg) d'acide paratoluène sulfonique. Après 15 mn de réaction sous un vide partiel suffisant pour déplacer l'acide acétique formé on peut, soit par cristallisation dans l'acétate d'éthyle-éther de pétrole, soit par filtration sur silice [Kieselgel 60 (230-400 mesh) Eluant - Hexane Ether 3:1] et recristallisation dans benzène/hexane, obtenir 0,08 mole de tri-*O*-acétyloxy 2',3',5' β -D-ribofuranosyl 10-phénothiazine (**2**) $F = 119$ -120°; RMN (deutérochloroforme): $H_1' = 5,53$ $J_{1'2'} = 2,5$ Hz; H aromatiques = multiplet centré à 7,2, intégration 8 H. $CH_3\text{-CO} = 1,96, 2,06, 2,20$; UV λ_{max} (méthanol): 247 nm (4,45), 296 nm (3,44).

Analyse: $C_{23}H_{23}NO_7S$ (457) calculé: C, 60,39; H, 5,03; N, 3,06. Trouvé: C, 60,63; H, 5,00; N, 2,99.

Traité 24 heures à la température ambiante à l'abri de la lumière par du méthanol saturé d'ammoniac **2** conduit à 0,075 mole de β -D-ribofuranosyl 10-phénothiazine **3**; RMN (deutérochloroforme): $H_1' = 5,25$ $J_{1'2'} = 6$ Hz; H aromatiques multiplet centré à 7,03.

Riboside de la naphtyride-1,8.

Un mélange de 0,01 mole de **4a** et de 0,01 mole de tétra-*O*-acétyloxy 1,2,3,5 β -D-ribofuranose est fondu à la température de 180° en présence d'une quantité catalytique d'iode (microcristal). Après 20 mn à cette température et sous un vide partiel, on dissout la masse refroidie dans de l'acetonitrile et on filtre le précipité (produit de départ qui n'a pas réagi). Après évaporation et chromatographie du résidu sur gel de silice [Kieselgel 60 (230-400 mesh) Eluant - Acétate d'éthyle] on peut isoler 5 mmole d'une huile **5** avec un rendement de 50%; RMN (deutérochloroforme): $H_1' = 6,68$ $J_{1'2'} = 2,5$ Hz; $H_5(6) = 7,28$ $H_6(5) = 8,62$ $J_{5,6} = 8,4$ Hz; $H_2 = 8,93$; $CH_3\text{-CO} = 2,11, 2,15, 2,18$; $7\text{-CH}_3 = 2,63$; $CO_2CH_2CH_3 = 4,4$ et 1,38.

Cette huile **5** traitée à froid pendant une nuit par le méthylate de sodium en quantité catalytique dans le méthanol anhydre, conduit après neutralisation à un produit cristallisé **6**, $F = 194$ -195°; RMN (DMSO-d₆): $H_1' = 6,87$ $J_{1'2'} = 4$ Hz; $H_5(6) = 7,44$; $H_6(5) = 8,48$ $J_{5,6} = 8,3$; $H_2 = 9,27$; $7\text{-CH}_3 = 2,66$; $CO_2CH_2CH_3 = 4,26$ et 1,30.

Analyse: $C_{17}H_{20}N_2O_7$ calculé: C, 56,04; H, 5,49; N, 7,69. Trouvé: C, 55,45; H, 5,50; N, 7,86.

Le produit **6** traité par la soude 0,1*N* conduit après neutralisation par passage sur une colonne de résine H⁺ (échangeur d'ions 1 Merck) au composé **7**. $F > 230$ ° avec décomposition. RMN (DMSO-d₆): $H_1' = 6,90$ $J_{1'2'} = 3$ Hz; $H_5(6) = 7,65$; $H_6(5) = 8,63$ $J_{5,6} = 8,4$ Hz; $H_2 = 9,68$; $7\text{-CH}_3 = 2,76$; UV: λ_{max} (méthanol): 256 nm (4,38) 328 nm (4,05) épaulement à 320 nm.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) K. A. Watanabe, D. H. Hollenberg, J. J. Fox, *J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides*, **1**, 1 (1974).
- (2a) J.-L. Barascut, C. Tamby et J.-L. Imbach, *ibid.*, **1**, 77 (1974); (b) B. L. Kam et J.-L. Imbach, *ibid.*, **1**, 287 (1974); (c) J.-L. Montéro et J.-L. Imbach, *C. R. Acad. Sci., série C*, **279**, 809 (1974).
- (3a) J.-L. Imbach, J.-L. Barascut, B. L. Kam, B. Rayner et C. Tapiéro, *Tetrahedron Letters*, 129 (1974); (b) J.-L. Imbach, J.-L. Barascut, B. L. Kam, B. Rayner et C. Tapiéro, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1069 (1973).
- (4a) W. A. Goss, W. H. Deitz and T. M. Cook, *J. Bacteriol.*, **88**, 1112 (1964); (b) W. A. Goss, W. H. Deitz and T. M. Cook, *ibid.*, **89**, 1068 (1965).
- (5) G. R. Lappin, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3348 (1948).
- (6) E. G. C. Clarke, "Isolation and Identification of Drugs," Pharmaceutical Press, p. 434, 1969.